ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1950 N° 32

LE TRAITEMENT DES COCCIDIOSES DU LAPIN PAR LA NIVAQUINE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1950
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

Arthur COUSIN
né le 26 Octobre 1925, à Malincourt, (Nord)

Jury
Président : M. SENDRAIL *professeur à la Faculté de Médecine*
Assesseurs : M DARRASPEN *professeur à l'École Vétérinaire*
M. BRIZARD *professeur à l'École Vétérinaire*

TOULOUSE
IMPRIMERIE H. LION
23, RUE CROIX-BARAGNON, 23
—
1950

LE TRAITEMENT DES COCCIDIOSES DU LAPIN PAR LA NIVAQUINE

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1950 N° 32

LE TRAITEMENT DES COCCIDIOSES DU LAPIN PAR LA NIVAQUINE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1950
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

Arthur COUSIN
né le 26 Octobre 1925, à Malincourt, (Nord)

Jury { Président : M. SENDRAIL *professeur à la Faculté de Médecine*
Assesseurs : M DARRASPEN *professeur à l'École Vétérinaire*
M. BRIZARD *professeur à l'École Vétérinaire*

TOULOUSE
IMPRIMERIE H. LION
23, RUE CROIX-BARAGNON, 23
—
1950

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

PERSONNEL ENSEIGNANT

Directeurs honoraires. . . .. MARTIN

Professeur honoraire..... LECLAINCHE

Directeur..... PONS

PROFESSEURS

Chimie et Pharmacie..... GODFRAIN

Anatomie..... FLORENTIN

Physiologie..... BRUNAUD

Anatomie Pathologique. — Inspection des Viandes..... LOMBARD

Parasitologie..... BRIZARD

Médecine..... DARRASPEN

Chirurgie..... LASSERRE

Pathologie du Bétail..... BERTHELON

Maladies Microbiennes..... SAURAT

Zootechnie..... PONS

AGRÉGÉS

Anatomie..... BENOIT

Médecine..... FLORIO

Chirurgie..... PUGET

Zootechnie..... LADRAT

CHEFS DE TRAVAUX

Pathologie du bétail..... TOURNUT

Maladies Microbiennes..... LAUTIE

ASSISTANT

Physiologie..... LABOUCHE

COURS COMPLÉMENTAIRE

Pisciculture et maladies des poissons..... SECONDAT

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891, et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS

Qui, par leurs sacrifices et leur immense amour, ont fait de nous ce que nous sommes.

A MA SŒUR, A MON BEAU-FRERE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SENDRAIL

de la Faculté de Médecine de Toulouse

Pour le grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre jury de thèse. Hommage respectueux.

A Monsieur le Professeur BRIZARD

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Bien faible témoignage de notre profonde reconnaissance pour l'accueil qu'il nous a réservé dans son laboratoire et toute la bienveillance qu'il nous a marquée au cours de nos années d'études.

A Monsieur le Professeur DARRASPEN

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Chevalier de la Légion d'Honneur

Dont nous n'oublierons, ni les conseils, ni l'amabilité.

A TOUS MES MAITRES
DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE
DE TOULOUSE

AVANT PROPOS

Au terme de ces quatre années d'études vétérinaires, nous tenons à exprimer aux Maîtres qui nous ont formé notre sincère gratitude.

Nos remerciements vont tout spécialement à M. le Professeur BRIZARD, qui eut l'extrême bonté de nous accueillir dans son laboratoire et de nous prodiguer sans compter ses directives éclairées.

INTRODUCTION

Le lapin, que PLINE l'Ancien nous vantait déjà dans son histoire naturelle, pour sa fécondité et sa valeur alimentaire, a constitué de tous temps une appréciable source de revenus. Et l'avantage, peut-être le plus précieux, de son élevage, est d'être à la portée de toutes les classes : depuis le grand éleveur qui les compte par centaines, jusqu'à l'indigent qui peut trouver de quoi nourrir sa seule lapine. Les statisticiens estiment que la somme représentant la consommation annuelle en viande de lapin, s'élève à plusieurs milliards de francs, sans compter l'utilisation des poils et des peaux pour l'industrie.

Malheureusement, si les mères sont prolifiques, si les jeunes croissent rapidement et si tous se contentent souvent de peu, l'élevage du lapin domestique a de nombreux ennemis. On néglige dans la plupart des cas, les simples règles d'hygiène; c'est une installation sommaire qui n'a de clapier que le nom, où s'abrite une femelle tassée avec ses petits, ainsi prédisposée aux multiples maladies auxquelles le lapin

est sensible. Par là, nous pensons surtout aux maladies d'élevage, et, parmi les maladies épidémiques qui entravent l'élevage des races les plus variées de lapins et annihilent en quelques jours les efforts patients des éleveurs, il convient de citer d'abord la coccidiose.

Au cours des dix dernières années, selon CAMOU et BOYER et d'après les statistiques du service des autopsies de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, environ 10 pour 100 des lapins autopsiés présentaient des signes de coccidiose, et PERARD, dans sa thèse de 1925, dit même : « A partir de l'âge de « deux à trois mois, le pourcentage de jeunes lapins « porteurs d'ookystes de coccidies en plus ou moins « grande abondance, est très voisin de 100 pour « 100 ».

Cette maladie est d'autant plus grave que nos moyens de lutte, s'ils sont nombreux, ne sont pas toujours efficaces. La quinacrine elle-même, dont l'efficience est reconnue, administrée aux doses préventives habituelles, n'a pas toujours empêché la coccidiose de se déclarer. Ou bien, après avoir enrayé une épizootie, elle n'a pas stérilisé les organismes, qui restent alors infectés latents, par conséquent dangereux pour les autres lapins et pour eux-mêmes.

C'est pourquoi, sur les indications de M. le Professeur BRIZARD, nous avons essayé de nous rendre compte de la valeur anticoccidienne d'un nouveau médicament antipaludique : la Nivaquine.

De ce travail, nous avons fait notre thèse de doctorat. Qu'il nous soit permis ici de remercier M. Cèbe et la Société Parisienne d'Expansion Chimique, qui nous ont permis d'expérimenter ce produit.

Après une première partie consacrée à l'étude rapide des coccidioses du lapin et l'établissement d'un rapprochement entre le cycle des coccidies et celui des hémosporidies, la seconde partie traitera de la Nivaquine. Dans la troisième enfin, nous relaterons nos essais, d'où nous dégagerons les conclusions qui s'imposent.

PREMIERE PARTIE

LES COCCIDIOSES DU LAPIN

I. — DEFINITION

Ce sont des maladies parasitaires, enzootiques, atteignant surtout les jeunes et dues à la multiplication dans les cellules épithéliales de l'intestin ou des canaux biliaires, de coccidies du genre EIMERIA.

Elles sont caractérisées cliniquement par de l'amaigrissement, de l'anémie qui accompagnent un syndrome entéritique et une augmentation plus ou moins marquée du volume du ventre.

II. — EPIDEMIOLOGIE
REPARTITION GEOGRAPHIQUE

La maladie revêt principalement une forme enzootique avec des périodes de recrudescence consécutives

aux années humides. En effet, comme nous le verrons plus loin, l'humidité joue un rôle éminemment favorable à l'évolution de la coccidie dans le milieu extérieur.

On la trouve partout, causée par des espèces communes, mais quelquefois propres aux différents pays.

III. — ETIOLOGIE

A) LES PARASITES

a) **Classification :**

Parasites des épithéliums, les coccidies sont des protozoaires appartenant à la classe des Sporozoaires. Elles se placent dans la famille des Eiméridés, ordre des Coccidiomorphes. Les espèces propres au lapin, se situent toutes dans le genre Eimeria.

b) **Espèces :**

Trois sont importantes :

— *Eimeria stiedæ* — LINDEMANN 1865 (ou Coccidium oviforme) parasite de l'épithélium des canaux biliaires, c'est elle qui cause la coccidiose hépatique. Elle mesure en moyenne 37 μ,5 sur 21 μ, 5 et ne possède pas, après segmentation de reliquat oocystal.

— *Eimeria perforans* — LEUCKART 1879 (ou Coccidium Perforans) vit dans les cellules épithéliales de l'intestin grêle et plus rarement du gros intestin. Elle est l'agent principal de la coccidiose intestinale et se

différencie de la précédente par des dimensions moindres, 25 μ,5 sur 15μ, 5, et l'existence d'un reliquat oocystal sphérique, libre entre les quatre sporocystes.

— *Eimeria magna* — PERARD 1925 — fut d'abord considérée comme une variété d'E. perforans, puis PERARD en fit une espèce. Les ookystes sont plus grands. , 36 μ , sur 24 μ , en moyenne, colorés en brun, avec un grand micropyle et un corps résiduaire sphérique.

Le développement endogène a lieu dans l'intestin grêle comme pour E. perforans.

— D'autres espèces de moindre importance ont été décrites, tant en France qu'à l'étranger.

Ces coccidies sont étroitement spécifiques : on ne les rencontre pas chez le lièvre qui est parasité par des espèces particulières. Chez le lapin sauvage, il n'a été observé qu'Eimeria stiedæ.

c) **Evolution :**

Le cycle évolutif comprend 3 phases :

— La schizogonie ou phase de multiplication.
— La gamogonie ou phase de reproduction.
— La sporogonie.

Les deux premières se font chez le lapin et constituent le cycle endogène. La troisième a lieu dans le milieu externe, c'est le cycle exogène.

Schizogonie :

Elle s'effectue de la manière suivante : la jeune coccidie grandit de plus en plus dans la cellule épithéliale et devient un Schizonte, dont le noyau et le

cytoplasme se segmentent pour donner un certain nombre de petits corps allongés, en forme de croissant : les Schizozoïtes ou Mérozoïtes. Ceux-ci, libérés par la destruction de la cellule hôte, vont à leur tour, infecter de nouvelles cellules épithéliales où ils grossiront, deviendront des schizontes qui se multiplieront et ainsi de suite.

Gamogonie :

Après trois ou quatre de ces générations, la gamogonie se produit, qui va assurer la propagation du parasite en dehors de son hôte. Les mérozoïtes deviennent des éléments sexués : les uns se différencient en Microgamètes ou éléments mâles, les autres vont former les Macrogamètes ou éléments femelles. Après la fécondation par le microgamète, le macrogamète s'entoure d'une membrane épaisse et se transforme en Ookyste immobile que nous retrouverons dans les fécès, après qu'ils auront descendu les voies biliaires pour ce qui est d'Eimeria stiedæ. Ainsi peut-on porter, avec l'aide du microscope, un diagnostic sûr de coccidiose.

Sporogonie :

Elle a lieu dans le milieu extérieur : dans des conditions favorables, l'ookyste se divise en quatre éléments ovoïdes : les Sporocystes donnant chacun deux Sporozoïtes qui seront les agents de l'infestation.

L'ookyste est infestant qu'après cette segmentation, il est dit « mûr » et se montre alors plus résistant aux agents destructeurs physiques et chimiques.

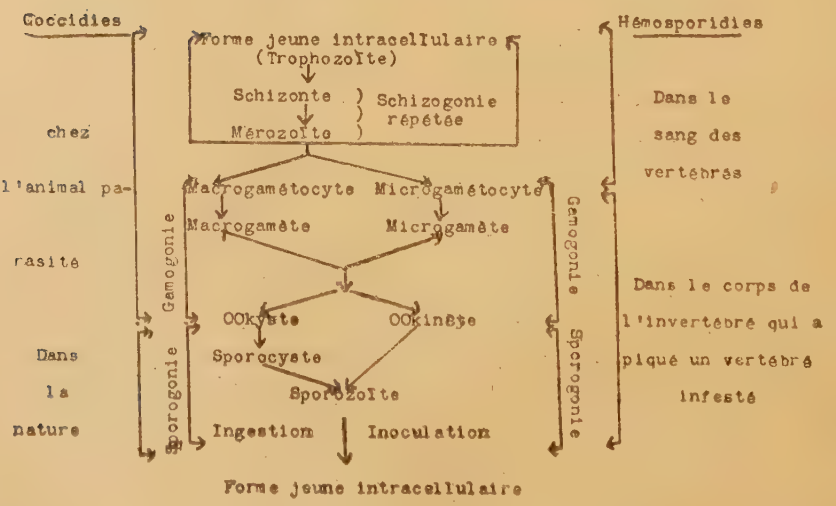
Les ookystes sporulés, ingérés par le lapin, libèrent leur huit sporozoïtes dans l'intestin grêle. Chacun pénètre dans une cellule épithéliale, soit de l'intestin, soit des canaux biliaires en ce qui concerne E. stiedæ (après avoir remonté les voies biliaires admet-on habituellement). Ce sont des trophozoïtes, qui en grossissant, donnent des schizontes.

En résumé cette brève étude nous montre que l'apparition des troubles est liée à la schizogomie, alors que la gamogomie assure la pérennité du parasite par l'intermédiaire de la sporogonie, qui fournit les éléments infestants.

La durée totale de l'évolution varie selon les espèces et se trouve conditionnée par le milieu extérieur.

Dans les conditions favorables, la segmentation des ookystes dure de 30 heures (pour E. perforans) à 60 heures, (en ce qui concerne E. stiedæ).

SCHÉMA DE L'ÉVOLUTION



En cette brève étude, nous retiendrons surtout qu'il existe un cycle commun au cours de l'évolution des coccidies et des hémosporidies : la schizogonie au cours de laquelle les parasites se présentent sous une forme (schizonte) sensible à l'action de différents médicaments antipaludiques connus. D'ailleurs, dans le même esprit, nous relevons, dans le traité de Protozoologie de CURASSON : « Outre la reproduction dans « l'intestin (des coccidies), il pourrait y avoir repro- « duction dans le sang. LEDENTU, SICE et VAUCEL « (1939) ont observé chez un cobaye inoculé de try- « panosomiase, sur des frottis de sang ou de foie, « des formes schizogoniques de protozoaires, vraisem- « blablement d'une coccidie qui présenterait la par- « ticularité de se reproduire à la fois dans le sang « périphérique et les viscères ». A priori, il n'est donc pas déraisonnable de penser que l'action schizonticide de la Nivaquine s'exerce aussi vis-à-vis des coccidies.

1° **Conditions nécessaires à la sporulation :**

La sporulation des ookystes est une condition nécessaire pour que le lapin qui a ingéré des ookystes « mûrs » s'infeste, car seuls les sporozoïtes sont infestants.

L'influence des divers agents chimiques ou physiques sur cette sporulation est importante.

1) **La température :**

Le froid tue les ookystes ou ralentit leur segmentation.

— à -15° : 80 % des ookystes sont tués.

— à 0° : en milieu aqueux, la segmentation d'E. perforans ne se fait pas.

— à 6° : le stade de sporozoïte n'est atteint qu'en quinze jours.

— à 18° : 48 heures sont suffisantes

— à 25° : les temps varient de 30 à 60 heures, suivant les espèces.

— à 38° : des ookystes d'E. perforans contiennent des sporozoïtes au bout de 24 h., mais ceux d'E. stiedæ ne se segmentent plus à cette température. Et d'après PERARD, cette différence de durée de segmentation des ookystes d'E. stiedæ et d'E. perforans pourrait servir de caractère distinctif entre ces deux espèces.

La chaleur sèche tue également les ookystes en 10 heures à 40°, en 1 minute à 55°. L'eau bouillante les tue en 5 secondes, l'eau à 90° en 10 secondes, l'eau à 55° en 30 minutes.

En résumé, la température favorable à la segmentation se situe entre 22° et 38°, et l'optimum semble se trouver entre 25° et 30°C.

2) **L'humidité :**

La dessication tue les ookystes. Une crotte abandonnée au laboratoire sur une feuille de buvard, ne contient plus d'ookystes vivants au bout de trois jours : ceux-ci sont desséchés, déformés et quelle que soit l'espèce. Les ookystes d'une crotte de lapin écrasée et étalée au soleil sont morts au bout de quelques heures.

3) **La lumière :**

Seuls, les rayons ultra-violets auraient une action mortelle sur les ookystes (FICH).

4) **L'aération :**

Il ressort des expériences de PERARD, que l'air, plus précisément l'oxygène, est nécessaire à l'accomplissement de l'évolution sporogonique des ookystes. Il agirait sur le milieu de culture en contrariant le développement des bactéries anaérobies de l'intestin qui accompagnent les ookystes dans les excréments.

5) **La putréfaction :**

Le nombre d'ookystes vivants contenus dans les excréments diminue au fur et à mesure que la putréfaction augmente, et, après un certain temps variant avec la température, ils sont tous morts. Ainsi, en plus de l'anaérobiose qui empêche la segmentation des ookystes, mais ne les tue pas toujours (d'après PERARD), il y aurait un facteur de mort qui serait constitué par les produits de déchets solubles et toxiques des cultures bactériennes ou de la putréfaction.

6) **Les agents chimiques :**

Les substances bactéricides usuelles sont à peu près sans action sur l'évolution sporogonique des coccidies. Des ookystes se segmentent normalement après plusieurs jours de contact dans des solutions de permanganate de potassium à 1 pour 1 000, de formol à 1 pour 100, d'acide sulfurique, d'acide chlorhydrique, d'acide chromique à 10 pour 100, de lessive de

soude à 10 pour 1.000, de lait de chaux, de goudron.

Au contraire, il est même certain que les antiseptiques favorisent le développement des coccidies en arrêtant la prolifération microbienne dans le milieu.

Cependant les substances actives, après un temps de contact prolongé, sont, dans l'ordre de valeur : le crésyl, à 5 %, le lysol et l'ammoniaque.

En résumé, les ookystes offrent une grande résistance aux agents chimiques et on peut dire que les antiseptiques n'ont guère de valeur comme désinfectants dans les coccidioses.

2° **Comparaison entre le cycle des coccidies et celui des hémosporidies.**

Connaissant les résultats satisfaisants obtenus à l'aide de la Nivaquine dans le traitement préventif et curatif du paludisme (SCHNEIDER et MECHALI — Bulletin de la Société de Pathologie exotique, tome 41, n° 3 et 4, mars-avril 1948, pages 274 à 282), il nous a paru intéressant d'établir un rapprochement entre le cycle évolutif des coccidies et celui des hémosporidies, agents du paludisme.

La schizogonie s'effectue de manière identique. La cellule épithéliale hospitalière de la coccidie est simplement remplacée par une hématie.

Chez l'hôte, la gamogonie s'arrête aux micro et macrogamétocytes qui ne donneront des micro et macrogamètes que chez un deuxième hôte, un invertébré

piqueur permetttant la continuation du cycle = fécondation, formation d'ookystes et de sporozoïtes : agents infestants pour le premier hôte.

Les différences résident essentiellement en l'adaptation des hémosporidies à la vie dans les cellules du sang circulant et en l'adaptation des coccidies à accomplir une partie de leur vie dans le milieu extérieur.

(B) INFESTATION — ENTRETIEN DISSEMINATION

Les lapins contractent la maladie par ingestion d'aliments ou d'eau souillés par des ookystes sporulés. Les ookystes non sporulés ne sont pas infestants.

La maladie est entretenue, d'une part, par les sujets malades qui éliminent des ookystes avec leurs déjections, et, d'autre part, par des animaux sains en apparence, mais porteurs de quelques coccidies et qui évacuent régulièrement des ookystes dans le milieu extérieur. Ces porteurs de germes sont, d'ailleurs, les plus dangereux, car on ne se méfie pas d'eux et la plupart des lapins sont dans ce cas.

En outre, il existe des vecteurs de germes : d'autres espèces animales non réceptives aux coccidies absorbent des ookystes avec leurs aliments et les rejettent sans qu'ils aient subi de transformation et en particulier sans qu'ils aient perdu leur pouvoir infestant pour le lapin. C'est le cas des rats, des souris, des

oiseaux, des chiens, des chats et même de l'homme. Leur rôle n'est pas des plus importants, mais il n'est pas négligeable.

Ainsi s'expliquent la permanence de l'infestation dans un élevage, la durée et la gravité de la maladie ainsi que sa dissémination.

IV. — PATHOGENIE

L'ookyste sporulé, arrivé dans l'intestin grêle, libère les huit sporozoïtes par un mécanisme qui n'est pas encore bien connu.

Pour SHAUDINN (1900), METZNER (1903), KRIJSMANN (1926), CHEYSSIN (1935), cette transformation débuterait dans l'estomac par action de l'acide chlorhydrique pour se terminer dans le contenu intestinal par action des sucs pancréatique et duodénal et en particulier de la trypsine-kinase.

La vitesse de libération des sporozoïtes est fonction de la structure des ookystes. La durée serait seulement de 1 à 2 heures in vivo. Réalisée in vitro, elle demanderait de 7 à 10 heures.

Chaque sporozoïte libéré va aller parasiter une cellule épithéliale, soit de l'intestin grêle pour E. perforans, soit des canaux biliaires pour E. stiedæ. Puis, grâce à la schizogonie, l'infestation va se faire de proche en proche provoquant l'hypertrophie et la destruction des cellules parasitées. Quand le nombre de celles-ci est suffisamment élevé, soit après la période d'incubation, les troubles apparaissent.

Jusqu'à ce jour, on n'a pas pu apporter la preuve d'une action toxique de la part des coccidies.

IMMUNITE

Il existe encore des nombreuses controverses à ce sujet. L'immunité naturelle existe, si nous considérons les différentes espèces de coccidies. De plus, les adultes résistent en général à l'infestation, ce qui peut faire penser à une immunité acquise au prix d'infestations légères et répétées au cours du jeune âge, à moins qu'il ne s'agisse de la résistance spéciale présentée généralement par les animaux adultes à l'égard de nombreuses affections parasitaires.

Pour BECKER, l'immunisation serait possible par des injections répétées inframortelles d'ookystes sporulés et l'immunité alors acquise serait étroitement spécifique; il n'y aurait pas d'immunité croisée : l'immunisation contre E. stiedæ ne protégeant pas contre E. perforans.

Le mécanisme de cette immunité, qui ne serait pas liée à la formation d'anticorps, serait d'origine locale, les cellules épithéliales acquérant la propriété de s'opposer à la pénétration des sporozoïtes.

V. — SYMPTOMATOLOGIE

Souvent la coccidiose intestinale et la coccidiose hépatique coexistent et c'est pourquoi certains auteurs parlent d'entéro-hépatite coccidienne.

A) COCCIDIOSE HEPATIQUE

Elle est due à E. stiedæ, rarement mortelle et correspond à une angiocholite compliquée secondairement de cirrhose. Elle atteint généralement les jeunes vers l'âge de quatre à cinq semaines, alors qu'auparavant ils étaient vigoureux et bien portants. La croissance se ralentit, l'appétit décroit, les forces de l'animal diminuent, il s'amaigrit, se met en boule. Le poil est piqué, peu à peu, l'anémie s'installe. La diarrhée est plus ou moins abondante, suivant que la nourriture est plus ou moins riche. L'augmentation de volume de l'abdomen est considérable, elle est en rapport, au début, avec l'hypertrophie du foie.

L'évolution est variable, la mort peut survenir en quelques jours, précédée de crises nerveuses, si l'infestation est massive, ou en six semaines environ si elle est plus légère. Le plus souvent, la marche est lente et le parasitisme passe fréquemment inaperçu : chez de nombreux adultes, tués en parfaite santé, il n'est pas rare, en effet, de trouver des lésions de coccidiose hépatique. Ce sont des infestés latents ou des cliniquement guéris.

B) COCCIDIOSE INTESTINALE

Due à E. perforans, seule ou associée à d'autres espèces, elle présente à peu près les mêmes signes cliniques, mais elle est beaucoup plus souvent mortelle et d'évolution rapide.

— Une forme suraiguë est surtout observée au printemps, lorsque les jeunes commencent à manger

du vert : la diarrhée s'installe d'emblée et l'animal peut être emporté en un ou deux jours.

— La forme aiguë est la forme habituelle de la maladie. Nous y retrouvons des symptômes analogues à ceux de l'affection hépatique. La diarrhée est profuse. Lorsqu'elle cesse, elle est remplacée par une polyurie abondante.

Le « gros ventre » est, souvent, bien plus marqué que dans la coccidiose hépatique. Il est dû à l'hypertrophie de l'intestin grêle et à la présence de gaz, provenant des fermentations; il est d'autant plus visible que l'animal est très maigre. Puis des phénomènes de paraplégie apparaissent et finalement la mort survient en une ou deux semaines. Les sujets plus résistants se cachectisent et meurent à des intervalles irréguliers. Des portées entières peuvent ainsi disparaître en l'espace de une ou deux semaines.

Des animaux faiblement atteints peuvent se remettre, mais la convalescence est longue. Ils deviennent alors porteurs de germes.

Dans les deux formes, hépatique et intestinale, les excréments contiennent des ookystes dès le quatrième ou cinquième jour. PERARD et J. CHAPMAN ont montré qu'il n'y a pas de relation entre le nombre d'ookystes dans les fécès et l'intensité de la diarrhée.

C) On a décrit également une « **forme oto-rhino-pharyngée** » due à la présence d'E. stiedæ sur la pituitaire et la muqueuse de l'oreille moyenne (ZURN).

Elle se traduit par une rhinite accompagnée de toux et d'éternuements fréquents. On note un jetage séreux chargé d'ookystes. Des troubles nerveux sont parfois observés et l'animal ne tarde pas à mourir. En outre, on observe souvent, dans les clapiers infestés, des cas de broncho-pneumonie et de coryza, qui seraient dûs à l'augmentation de la virulence de Pasteurella saprophytes devenant pathogènes par suite de l'affaiblissement de l'organisme dû aux coccidies.

VI. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Sur le cadavre on est frappé par la cachectisation de l'animal.

A) LESIONS HEPATIQUES :

La coccidiose hépatique correspond à une inflammation des canaux biliaires se compliquant de cirrhose. Le foie est toujours hypertrophié. Sa surface est parsemée de traînées ou de nodosités blanc jaunâtre de la dimension d'une tête d'épingle à celle d'un pois. Leur ouverture montre un magna crémeux contenant d'innombrables coccidies à tous les stades.

B) LESIONS INTESTINALES :

L'intestin grêle, dans sa portion duodénale surtout est hypertrophié et distendu par les gaz. On voit sur la muqueuse de petites taches ou des points blancs disséminés ou agglomérés. Ce sont des amas de coccidies dans les cellules épithéliales dilatées des glandes de Lieberkuhn.

VII. — DIAGNOSTIC — PRONOSTIC

A) LE DIAGNOSTIC CLINIQUE est assez facile, le mauvais état général, le nombre et l'âge des sujets, le gros ventre et la diarrhée sont caractéristiques.

B) LE DIAGNOSTIC NECROPSIQUE est également facile. L'hypertrophie du foie et de l'intestin, les taches blanc jaunâtre observées à leur niveau sont démonstratives.

C) LE DIAGNOSTIC PAR LA MISE EN EVIDENCE DU PARASITE, au microscope, s'impose, si l'on veut porter d'une façon plus précoce le diagnostic de coccidiose. Des crottes fraîches, obtenues par pression sur le rectum sont diluées dans un peu d'eau et le mélange est filtré. Une goutte du liquide obtenue est étalée entre lame et lamelle et examinée avec un grossissement de 50 diamètres environ. Les ookystes se voient en grand nombre. Par l'observation à un plus fort grossissement, on pourra faire la différenciation entre les ookystes segmentés d'E. stiedæ, sans reliquat de segmentation libre, et les ookystes d'E. perforans qui en possèdent un volumineux.

Dans quelques cas d'infestation discrète, il faudra avoir recours à l'une des méthodes d'enrichissement. Celle utilisée au laboratoire est celle de NOLER et OTTEN (1921). Une partie d'excréments est diluée à vingt parties d'une solution saturée de chlorure de sodium. Après filtration, on laisse déposer dans un flacon d'ERLENMEYER. Au bout d'une demi-heure, les ookystes surnagent.

D) LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL sur le vivant et sur le cadavre est facile, avec l'aide du microscope.

LE PRONOSTIC est toujours grave, du fait de la mortalité toujours élevée, de l'extension de la maladie, des difficultés de la prophylaxie, de la persistance des porteurs de germe et du fait que les traitements ne sont pas parfaits.

VIII. — TRAITEMENT

La lecture des travaux concernant la thérapeutique des coccidioses des animaux domestiques montre que malgré les bons résultats obtenus par le thymol, le stovarsol, le lait, le lactosérum, la quinacrine et la phénothiazine, un remède capable de stériliser l'organisme reste à trouver.

Au surplus, si tous ces médicaments sont souvent utilisés avec succès, il n'en est pas moins vrai que leur utilisation laisse encore la place à de trop nombreux échecs, ce qui nous amène maintenant à parler de la Nivaquine et de sa valeur anticoccidienne.

DEUXIEME PARTIE

LA NIVAQUINE

I. — INTRODUCTION — HISTORIQUE

Après l'entrée en scène dans la thérapeutique des coccidioses de la quinacrine, schizonticide actif, d'administration facile, mais dont l'inconvénient est d'être une substance colorée parfois mal tolérée, des composés d'une autre série, la série quinoléique, furent étudiés.

— 1) Le méthyl — 3 — (diéthylaminopentyl) amino 4 — chloro 7 — quinoléine tout d'abord appelée Sontoquine par les chimistes allemands, puis expérimenté cliniquement en France sous le nom de Nivaquine C, donné au chlorhydrate (3.038 R. P.) et de Nivaquine M donné au bisoxynaphtoate.

— 2) Le (diéthylaminopentyl) amino 4 — chloro 7 — quinoléine décrit à la même époque sous le nom de Résoquine par les allemands et étudié par les Français sous le nom de Nivaquine B (3.377 R. P.).

Actuellement, le nom de Nivaquine est réservé à la Nivaquine B.

Les chimistes français et américains optèrent pour le dérivé non méthylé dont la préparation se révéla plus facile pour des résultats cliniques comparables en médecine humaine.

Cette nouvelle série quinoléique a été décrite pour la première fois en 1938-1939 par KIKUTH, qui en avait démontré l'activité sur le paludisme expérimental des oiseaux.

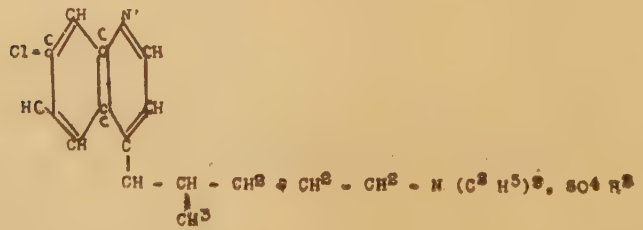
Les essais cliniques se sont poursuivis en Tunisie avec T.-H. DECOURT (1941), DURAND et SCHNEIDER, puis DECOURT et SCHNEIDER.

En février 1944, les résultats des premières expériences françaises étaient publiés aux journées médicales interalliées d'Alger, et les autorités médicales américaines présentes à cette réunion confirmaient l'opinion que ces nouveaux dérivés étaient très intéressants.

II. — GENERALITES

1) CONSTITUTION CHIMIQUE :

La Nivaquine est un produit de synthèse à noyau quinoléique. Le composé est le sulfate de (diéthyl amino 4 — méthyl 1) butyl amino 4 — chloro 7 quinoléine, répondant à la formule suivante :



2) PROPRIETES PHYSIQUES :

La Nivaquine se présente sous l'aspect d'une poudre cristallisée blanche ou blanc jaunâtre incolore de saveur très amère. Elle est très soluble dans l'eau (1 gramme peut être dissout dans 1,5 cm3 d'eau), soluble dans l'alcool méthylique, le glycol, l'alcool benzylique et l'acide acétique. Elle est peu soluble dans l'alcool éthylique à froid, un peu plus soluble à l'ébullition. Elle est très peu soluble dans l'acétone, le chloroforme, le cyclohexane, le benzène, l'éther et le dioxane.

Son poids moléculaire est de : 417,5.

Point de fusion : 207-208°.

pH de la solution aqueuse à 10 % : 5.

3) SYNONYMIE :

Les produits exploités actuellement, avec leur équivalence nominale en France, Allemagne et U. S. A., sont : Nivaquine B; 3.337 R. P.; Résoquine; Chloroquine; S. N. 7.618.

On emploie en France le sulfate, tandis qu'aux U. S. A., c'est le disphosphate qui est utilisé, sous le nom d'Aralen.

4) PRESENTATION :

La Nivaquine est commercialisée sous deux formes :

a) en comprimés dosés à 0,10 gr. de base;

b) en solution aqueuse à 10 % injectable par voie parentérale, en ampoules de 1 cm3 et 3 cm3.

III. — PHARMACOLOGIE

A) CIRCULATION DANS L'ORGANISME

1) Répartition dans l'organisme :

D'après Loeb, la Nivaquine, comme la quinacrine, est presque complètement absorbée par la voie gastro-intestinale, mais un peu plus rapidement; elle donne lieu à des concentrations sanguines plus élevées.

Des quantités considérables du médicament se déposent dans tous les organes et les tissus, proportionnellement à la dose employée. Elle se concentre dans les cellules nucléées, en particulier dans les cellules du foie, de la rate, des reins et des poumons; ces organes présentent la plus forte concentration en produit, qui dépasse 200 à 500 fois la quantité présente dans le plasma; on trouve le produit en quantité importante dans les leucocytes. La plus faible concentration est celle du cerveau et de la moelle épinière, qui n'est pas supérieure à plus de 15 à 20 fois la teneur du plasma en médicament. La répartition générale du produit est donc analogue à celle de la quinacrine.

2) Métabolisme :

Le métabolisme a lieu dans l'organisme et une faible quantité seulement est retrouvée dans les déjections, 10 à 20 % du médicament sont éliminés dans les urines. Par conséquent, la localisation du médicament dans les organes et son faible taux d'élimination demandent l'administration d'une dose initiale importante si l'on désire obtenir rapidement et maintenir une concentration suffisante dans le plasma.

Comme pour la quinacrine on obtient ainsi une disparition lente du produit lorsque l'administration est interrompue. Dans ce dernier cas, la concentration du produit dans les humeurs baisse de 60 % environ par semaine.

3) **Concentration sanguine :**

a) **Technique :** la recherche et le dosage de la Nivaquine peuvent s'effectuer par deux méthodes :

— Précipitation sous forme de molybdate et dosage du molybdate contenu dans le précipité par la réaction colorée qu'il donne avec le sulfocyanure de potassium en présence de chlorure stanneux.

— Précipitation par le réactif de Tanret. Cette dernière, très sensible, permet de caractériser un milligramme par litre.

b) **Résultats :** Après ingestion d'une dose unique, la concentration sanguine maxima est atteinte à la sixième heure, puis on constate une diminution lente avec disparition du médicament à la quarante-huitième

Après ingestion d'une dose quotidienne pendant six jours, le taux de concentration sanguine augmente rapidement durant les deux premiers jours, puis augmente peu les jours suivants pour atteindre son niveau maximum le septième jour, soit le lendemain de la dernière administration. Puis la concentration baisse rapidement et devient nulle à la fin du huitième jour.

4) **Elimination urinaire :**

a) **Technique :** La recherche et le dosage de la Nivaquine dans l'urine peuvent également s'effectuer par deux méthodes :

— Méthode au molybdate vue précédemment.

— Application de la réaction dite « de MEYER après réduction ».

Elle consiste en une réduction par l'hydrogène naissant, puis en une oxydation par le bichromate de potassium : appliquée à la Nivaquine, elle donne une coloration rouge groseille. Cette technique est très spécifique.

b) **Résultats :** L'élimination urinaire est faible et lente, de petites quantités sont retrouvées après 7 jours. Elle est proportionnelle à l'absorption du médicament. Elle est lente et retardée, on en retrouve encore les traces quinze jours après le début du traitement.

Après administration d'une dose unique, l'élimination commence dans les 24 heures et atteint 10-12 % au bout de 48 heures.

Après absorption d'une dose quotidienne pendant six jours, l'élimination débute pendant les premières 24 heures pour être maxima le troisième jour et reste élevée jusqu'au septième jour. Elle diminue ensuite jusqu'au dix-huitième jour.

B) TOLERANCE ET TOXICITE

1) **Chez l'homme :**

La Nivaquine est parfaitement tolérée. Elle ne provoque, en particulier, aucune douleur gastrique, peut être administrée sans précautions spéciales, à n'importe quel moment de la journée, même à jeun et à des doses supérieures à celles utilisées en thérapeutique, alors que la quinacrine doit être ingérée de préférence avec un repas riche en féculents.

De plus, la Nivaquine n'est pas une substance colorante. Elle ne présente pas l'inconvénient de provoquer le jaunissement des téguments, même si le traitement est prolongé ou la dose augmentée.

2) **Chez l'animal :**

La dose léthale 50 % après administration unique est :

— Chez la souris, par voie veineuse. . . . . 40 mg./kg.
Par voie sous-cutanée. . . . . 150 mg./kg.
Par voie buccale. . —. . . . . 400 mg./kg.
— Chez le lapin, par voie veineuse. . . . . 10 mg./kg.
Par voie sous-cutanée. . . . . 75 à 100 mg./kg.

En outre, si on administre au lapin 1/5 de la dose toxique quotidiennement pendant 10 jours, on observe une légère atteinte du rein (légère albuminurie).

A titre expérimental, au laboratoire du Service de Parasitologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, deux lapereaux de 400 grammes environ, très fortement atteints de coccidiose hépatique et intestinale, ont reçu, par voie intramusculaire, chacun 0 gr. 10 de Nivaquine. Cette dose eut pour résultat de provoquer la mort en quelques heures.

TROISIEME PARTIE

NIVAQUINE ET COCCIDIOSES DU LAPIN

La Nivaquine est un nouveau médicament qui n'a pas encore été utilisé en thérapeutique vétérinaire, en particulier dans les coccidioses du lapin (1). C'est pourquoi nous avons pensé qu'il était plus normal d'exposer les essais qui ont été pratiqués, suivant un ordre chronologique.

Toutefois, pour des raisons de clarté, les observations faites sur l'activité « in vitro » seront rapportées en premier lieu dans un chapitre séparé, bien que les recherches aient été souvent conduites parallèlement à l'expérimentation « in vivo ».

(1) Alors que ce travail était à l'impression, nous avons pris connaissance des essais pratiqués par le Docteur-Vétérinaire J. SIGNOL, dans la coccidiose bovine. (Revue Méd. Vét. 1950, avril, p. 195 : « Un nouvel anticoccidien : la Nivaquine ») et dont les conclusions sont : Simplicité d'administration, très grande efficacité, rapidité d'action sont les qualités majeures de la Nivaquine ».

I. — ACTION IN VITRO

Nos recherches concernant l'activité « in vitro » de la Nivaquine sur les ookystes d'Eimeria sont très modestes. Elles ont eu pour but simplement d'essayer d'établir à quel pourcentage la Nivaquine pourrait inhiber la sporogonie et quel rôle elle pourrait jouer dans la désinfection des lieux contaminés. Elles ont été surtout une occasion de satisfaire notre curiosité si l'on considère le nombre et la qualité des antiseptiques déjà utilisés ou essayés pour la destruction des ookystes dans la nature.

Comme matériel d'étude, nous avons utilisé les ookystes d'Eimeria rejetés avec les fécès des lapins malades. Ces fécès, recueillis immédiatement après leur émission, étaient triturés avec une certaine quantité d'eau et c'est le liquide recueilli après filtration qui servait de matériel de travail. Il était constitué par de nombreux débris végétaux, des microbes, des ookystes en suspension dans l'eau.

Une certaine quantité de Nivaquine étant ajoutée à cette suspension, l'évolution des ookystes était suivie au microscope.

Pour pouvoir évaluer les résultats que nous allons donner, nous avons examiné comparativement deux suspensions témoins :

— L'une, A, pure, sans addition d'aucun produit.

— L'autre, B, contenant du bichromate de potassium (1 cm3 pour 10 cm3 de suspension) destiné à assurer la conservation et même à permettre l'évolu-

tion des ookystes en empêchant la prolifération microbienne et la putréfaction du milieu.

Ces deux milieux étaient mis dans des boîtes de Pétri, placées dans une petite armoire du laboratoire, exactement dans les mêmes conditions de température (8-10°), de lumière et d'aération que les suspensions suivantes, en boîte de Petri, également :

— Boîte n° 1, 10 cm3 de la suspension à étudier contenant 0,10 gr. de Nivaquine (dilution au 1/100).

— Boîte n° 2 : 10 cm3 de la suspension contenant 0,01 gr. de Nivaquine (dilution au 1/1000).

— Boîte n° 3 : 10 cm3 de la suspension contenant 0,10 gr. de Nivaquine et 1 cm3 de bichromate de potassium.

Le dixième jour, nous avons fait un examen microscopique du contenu de toutes les boîtes. Les numérations ont porté sur plusieurs centaines d'ookystes pour chaque boîte. Les ookystes observés ont été divisés en 3 groupes :

— Premier groupe : ookystes n'ayant subi aucun changement.

— Deuxième groupe : ookystes évolués, c'est-à-dire présentant les quatre sporocystes résultant de la division de l'élément central.

Troisième groupe : ookystes altérés. La coque ne contient plus qu'un amas informe et plus ou moins dense.

Cette série d'opérations fut répétée une seconde fois. Les résultats furent sensiblement les mêmes.

	Nombre d'ookystes		
	intacts %	évolués %	altérés %
Boîte A (sans rien).	25	0	75
Boîte B (Avec bichromate).	36	11	53
Boîte 1 (Nivaquine au 1/100).	23	6	71
Boîte 2 (Nivaquine au 1/1000).	21	0	79
Boîte 3 (Nivaquine 1/100 + bichromate.	22	51	27

INTERPRETATION DES RESULTATS ET CONCLUSIONS

La Nivaquine n'est pas encore la substance de choix pour la destruction des ookystes. En effet, bien que la boîte n° 2 avec le millième de Nivaquine ne présente aucun ookyste évolué, on ne peut rapporter ce résultat à une action quelconque du produit, si l'on considère que :

— La boîte A, laissée à elle-même, présente les mêmes caractères.

— La boîte n° 1, avec le 1/100 de Nivaquine, présente même des résultats opposés.

Toutefois, d'après ces résultats, la Nivaquine agirait dans le même sens que le bichromate et cette action s'expliquerait de la même façon : en arrêtant la prolifération microbienne dans le milieu et en empêchant la putréfaction.

II. — ACTION IN VIVO

Nos essais ont d'abord eu pour but de rechercher si ce nouveau venu dans l'arsenal thérapeutique con-

tre le paludisme humain avait une action curative dans les coccidioses du lapin, et à quelles doses cette action se manifestait.

Avant d'entreprendre l'exposé des essais réalisés et des observations recueillies, les trois points suivants seront précisés :

— Comment ont été choisies les premières doses utilisées.

— Quel a été le mode d'administration du médicament.

— Comment a été effectué le contrôle microscopique de l'infestation parasitaire et de la variation du nombre des ookystes dans les fécès.

1) **Choix de la dose :**

Comparativement à la quinacrine, les doses 50 % léthales après administration unique sont, en milligrammes de médicament par kilo, chez le lapin, les suivantes :

	Nivaquine	Quinacrine
Voie veineuse.	8	8
Voie sous-cutanée.	75-100	75

Par ailleurs, les résultats obtenus en médecine humaine dans le traitement du paludisme sont sensiblement meilleurs avec la Nivaquine qu'avec la quinacrine, aussi bien du point de vue de l'action sur la température que de la disparition des parasites du sang périphérique et de la fréquence des rechutes.

Tenant compte de ces renseignements, nous avons essayé une posologie, « per os », sensiblement inférieure à celle adoptée pour la quinacrine dans le traitement de la coccidiose du lapin, par divers auteurs, soit : 0,05 gr. par kg. de poids vif et par jour. Nos premiers essais ont donc été réalisés avec une dose journalière de 0,03 à 0,04 gr. par kg. de poids vif.

2) **Mode d'administration :**

La Nivaquine peut être administrée « per os » ou par la voie parentérale.

Au début, nous avons utilisé seulement la voie buccale, et, le plus souvent, en vue d'un contrôle exact, le médicament fut administré de force : les comprimés de Nivaquine sont pilés puis délayés dans une quantité connue d'eau. Le mélange obtenu présente un aspect laiteux, et un goût amer. Si on le laisse reposer, un dépôt blanchâtre, crayeux, se forme, surmonté d'une solution légèrement voilée. Par précaution, le mélange est agité avant l'emploi, bien que, la Nivaquine, étant très soluble dans l'eau, doive se trouver en totalité dans la solution.

Connaissant la concentration de cette solution, il nous est facile de calculer quelle quantité est à donner à chaque lapin en fonction de son poids et de la dose de Nivaquine fixée.

L'administration se fait de force à l'aide d'un compte-goutte. La totalité du médicament est ainsi sûrement absorbée. Ce mode d'administration a été plusieurs fois pratiqué par les propriétaires eux-

mêmes pour le traitement des sujets présentant de l'inappétence.

Dans d'autres cas, les comprimés, pilés, sont simplement mélangés à une petite partie de la ration. L'addition de ce médicament à l'eau de boisson, dans un but curatif ne peut donner de résultats sûrs, car l'ingestion est irrégulière et incertaine.

3) **Contrôle microscopique :**

Ce contrôle est très simple. Il consiste à prélever quelques crottes fraîches, à les diluer dans un peu d'eau. Après filtration, une goutte du liquide recueilli est examinée au microscope. Si peu importante que soit l'infestation, les ookystes caractéristiques d'Eimeria perforans ou d'E. stiedæ sont observés facilement. ment.

Technique de la numération :

1° Peser 5 grammes de matières fécales.

2° Ajouter 30 cm3 d'eau et triturer soigneusement.

3° Filtrer sur tamis (mailles de 1 m/m) en triturant et en exprimant finalement avec une spatule.

4° Laisser sédimenter 1 heure.

5° Rejeter doucement 20 cm3 d'eau par décantation.

6° Mesurer ce qui reste dans le verre = X

7° Faire un prélèvement pour examen : bien agiter le contenu du verre et prélever aussitôt une goutte avec une pipette. Cette goutte est placée entre lame et lamelle et examinée. Soit n, le nombre de ookystes trouvés dans cette goutte.

8° Vérifier le nombre de gouttes débitées par la pipette pour 1 cm3 (il est généralement voisin de 20).

9° Calculer le nombre d'ookystes par gramme de matières; 1 goutte représentant 1/20 de cm3, le nombre d'éléments par cm3 sera : n × 20 et pour le liquide, il sera n × 20 × X (ceci pour 5 grammes de matières), le nombre d'éléments par gramme sera :

$$\frac{n \times 20 \times X}{5}$$

Il est évident que cette méthode ne peut nous donner le chiffre rigoureusement exact des ookystes contenus dans les fécès, mais elle nous renseigne utilement sur la quantité d'éléments parasitaires éliminés et surtout sur leur variation numérique au cours du traitement.

Les essais qui ont été pratiqués sont de trois sortes :

— Essai de traitement curatif, par voie buccale.
— Essai de traitement curatif, par voie parentérale.
— Essai de traitement curatif, par voies associées.

Dans chacune de ces catégories nous relaterons d'abord, sans commentaires, les observations recueillies pour en dégager ensuite les renseignements qu'elles ont donné.

NOTA : Les doses sont toujours indiquées par kilo de poids vif et par jour et administrées « per os ».

Le nombre d'ookystes correspond toujours à un gramme de matières fécales.

A) ESSAIS DE TRAITEMENT CURATIF PAR VOIE BUCCALE

PREMIER GROUPE D'OBSERVATIONS :

Les observations qui suivent ont été faites à Toulouse en 1949. Elles ont surtout constitué une période de tâtonnements.

OBSERVATION 1

M. F..., 75, Chemin des Brugues, Toulouse, 4 mai 1949. Un jeune lapin, seul survivant d'une portée anéantie par la coccidiose, reste maigre.

— Traitement : 30 mg. par kg. et par jour pendant 3 jours au compte-goutte.

— Résultats cliniques : Le quatrième jour, le propriétaire, habitué à l'évolution de la maladie chez ses lapins, le trouve « guéri ».

— Numération des ookystes :

Avant traitement.	36.000
Au bout de 4 jours.	10.000

OBSERVATION 2

M. F..., 75, Chemin des Brugues, Toulouse, 8 mai 1949.

Dans le même élevage que pour l'Obs. 1, une portée de 5 jeunes lapins pesant 1,200 kg. en moyenne n'a pas une croissance aussi rapide qu'au cours des années précédentes malgré une alimentation excellente, aux dires du propriétaire, qui déplore également une certaine mortalité précédée de diarrhée.

— Traitement : 20 mg. pendant 3 jours.

— Numération :

Avant le traitement.	21.000
Après le traitement.	28.000

— Cliniquement : pas de nouvelle mortalité; le propriétaire ne constate ni amélioration, ni aggravation.

OBSERVATION 3

Mme G..., 149, route d'Agde, Toulouse, 20-30 mai 1949.

Dans un élevage de 7 lapins âgés de 2 mois 1/2, un est mort avec le ventre ballonné, les autres présentent un mauvais état général, l'appétit est perdu, le poil piqué et la diarrhée abondante.

— Traitement : 40 mg. dans du son pendant 4 jours de suite.

— Numération :

Avant le traitement :	20 mai....	830.000
Après le traitement :	25 mai....	80.000
	30 mai....	5.000

— Cliniquement : l'état général est amélioré, les lapereaux « reprennent ». Cependant, le 30 mai, l'un d'eux est trouvé mort. Un prélèvement du contenu de l'intestin est examiné au laboratoire : on trouve peu d'ookystes, par contre l'autopsie montre un foie qui présente d'importantes lésions bourrées d'ookystes.

OBSERVATION 4

Mme V..., 70, Chemin de Saint-Jean de l'Union, 28 avril 1949..

Un lapereau de 1,500 kg. auparavant vigoureux et bien portant, s'amaigrit, se met en boule et présente un poil piqué.

— Traitement : 33 mg. une seule fois, car il meurt le lendemain. L'autopsie révèle une coccidiose intestinale importante.

OBSERVATION 5

Lapin provenant de la même portée que le lapereau de l'Obs. 4. Agé de 2 mois 1/2, il pèse 1,500 kg. L'état général est moyen, le poil est piqué, l'animal manque de vigueur. Il est surtout amené à l'Ecole pour nous servir de sujet d'études.

— Traitement : 25 mg. deux fois par jour pendant trois jours consécutifs, soit 50 mg. par jour, administrés au compte-goutte.

— Numération :

Avant le traitement..... 52.000
Après le traitement..... 12.000

— Cliniquement : le troisième jour, les excréments se ramollissent et prennent une teinte chocolat. Ils redeviendront normaux trois jours plus tard. L'animal mange de bon appétit, il est cliniquement guéri ? Son poids augmente d'ailleurs de 150 g en une quinzaine de jours.

OBSERVATION 6

Mme V... Même élevage que dans les deux cas précédents 15 lapins de 1,500 kg. en moyenne sont atteints de coccidiose.

— Traitement : 44 mg. pendant 3 jours consécutifs.

— Numération :

Avant le traitement..... 28.000
Après le traitement..... 9.200

(Dimensions moyennes des ookystes 31 μ sur 23 μ.).

— Cliniquement : les lapereaux sont plus vigoureux, plus vivants. Leur appétit est amélioré. La propriétaire, revue une semaine plus tard, ne signale aucune perte nouvelle.

OBSERVATION 7

Un lapin de l'Ecole, pesant 1,850 kg. C'est le lapereau de l'Obs. 5, que nous retrouvons après 12 jours de repos.

L'état général est bon, cependant, vingt jours après le traitement un examen coprologique révèle un nombre encore important d'ookystes.

— Traitement : commencé le 16 mai : 60 mg. pendant trois jours administré de force.

— Numération :

16 mai 1949. ..... 15.000
17 mai 1949. ..... 7.500
18 mai 1949. ..... 7.000
19 mai 1949. ..... 8.000

20 mai 1949. . . . . 30.000
21 mai 1949. . . . . 60.000

L'état général reste bon.

OBSERVATION 8

M. C..., Eaux-et-Forêts, 8-31 mars 1948. Mortalité dans un élevage de lièvres.

L'examen coprologique révèle la présence d'un petit nombre d'ookystes, mais aussi des œufs de Strongles et de Trichocéphales.

— Traitement : 0,10 de Nivaquine par sujet pendant 5 jours. Au sixième jour, l'examen coprologique montre les mêmes éléments parasitaires, le nombre des ookystes n'a guère varié. Une nouvelle cure est instituée, identique à la première. Après cinq jours de repos un nouvel examen coprologique ne montre pas de changement notable.

OBSERVATION 9

M. F... Elevage infesté de coccidiose où les lapereaux meurent au sevrage. Il reste deux lapereaux malades sur une portée de cinq. Sevrés depuis dix jours, ils présentent de l'inappétence et un peu de diarrhée. Le propriétaire les abandonne.

— Traitement : 10 mg. par kg. et par jour.
— Résultats : l'un meurt le lendemain; l'autre meurt deux jours plus tard.

De ces essais préliminaires nous pouvons néanmoins tirer quelques enseignements, notamment la « dose minima active ».

D'après l'observation 9 nous pouvons penser que la dose de 10 mg. de Nivaquine administrée quotidiennement est insuffisante pour produire une action sensible sur l'évolution de la maladie.

La dose de 20 mg. semble nous avoir donné un résultat clinique favorable (Obs. 2), mais qui n'est pas confirmé par le contrôle coprologique.

Les doses de 30 et 40 mg. (Obs. 1, 3 et 6) paraissent nous donner des résultats beaucoup plus satisfaisants.

L'amélioration des signes cliniques correspond aux résultats donnés par l'examen coprologique : une diminution quelquefois très importante du nombre des ookystes dans les fécès (Obs. 3).

Quant à la dose de 50 mg. (Obs. 5), elle ne nous a pas donné de résultats tellement différents ou beaucoup plus rapides que les doses de 40 mg.

Nous n'avons pas poussé nos essais avec des doses plus fortes, pensant qu'ils auraient été des essais de toxicité expérimentale plutôt que des essais curatifs de la coccidiose.

REMARQUE : L'Obs. 8, un peu faussée du fait qu'il existe d'autres parasites concomitants qui peuvent jouer un rôle important dans la mortalité des lièvres, nous indique cependant qu'il ne faut pas trop espérer stériliser un organisme par des cures répétées à des doses relativement importantes. Au cours de ces diverses observations, nous n'avons remarqué aucun indice d'intolérance.

EN RESUME, nous retenons les doses de 30 et 40 mg. de Nivaquine par kilogramme de poids vif et par jour pendant 3 à 5 jours comme base pour nos essais ultérieurs, qui vont nous permettre de confirmer ces premiers résultats.

Pour des raisons épidémiologiques connues, nous avons dû attendre le printemps 1950 afin d'avoir une quantité suffisante de sujets d'étude. Ces observations nouvelles portent sur un nombre beaucoup plus important de lapins, faisant partie d'élevages de fermes.

DEUXIEME GROUPE D'OBSERVATION :

OBSERVATION 10

M. D... La Glacerie, 30 mars 1950. On constate une mortalité d'un lapereau tous les deux ou trois jours.

Lors de notre visite, un sujet reste en boule dans un coin. Il est amaigri et présente de la diarrhée. Ses quatre frères âgés de six semaines ont le poil terne et devraient être moins maigres. L'examen coprologique montre de nombreux ookystes.

— Traitement : 40 mg. pendant trois jours sous forme de comprimés pilés et mélangés à un peu de nourriture (son ou pâtée). Le complément de la ration est donné plus tard.

— Résultats : un lapereau malade meurt deux jours plus tard, mais aucune nouvelle perte ne se produit dans les huit jours suivants. Le nombre des ookystes dans les excréments, simplement évalué, a nettement diminué.

OBSERVATION 11

M. L..., à Acqueville, 21-26 mars.

Il s'agit de jeunes lapereaux de quatre semaines vivant en groupe d'une dizaine dans de mauvaises conditions hygiéniques. Presque régulièrement, un cadavre est trouvé chaque matin, avec le ventre légèrement ballonné. La région anale et la queue sont souillées par des excréments diarrhéiques. Les animaux sont maigres.

— Traitement : nous ordonnons 40 mg. pendant quatre jours dans la ration. De plus nous recomman-

dons un changement de local. Les lapereaux seront mis dans une caisse propre avec une litière nouvelle. Des crottes sont recueillies en vue d'un examen coprologique.

— Cliniquement : 2 lapereaux meurent le lendemain et le surlendemain, puis la mortalité cesse.

— Résultats coprologiques : nous ne pouvons recueillir les excréments que le septième jour après le début du traitement :

Avant le traitement.	120.000
Après le traitement.....	18.000

OBSERVATION 12

M. A..., Tourneville, 28 avril, 3 mai.

Deux portées de lapereaux de deux mois, nourris à l'herbe depuis quelques jours présentent une diarrhée qui survient rapidement parce que l'herbe nouvelle est « trop forte » aux dires du propriétaire. Leur ventre est ballonné. Deux sont morts la veille. Le diagnostic de coccidiose est porté.

— Traitement : nous recommandons un changement moins brutal dans la nourriture et nous ordonnons :

40 mg. pendant 5 jours pour une portée de 5 lapereaux.

30 mg. pendant 5 jours pour une portée de 4 lapereaux.

— Examen coprologique :

Avant le traitement.....	430.000	
Après le traitement : 1re portée....		56.000
2e portée....		45.000

— Cliniquement : la diarrhée subsiste quelques jours, mais aucune perte nouvelle n'est signalée dans les huit jours qui suivent.

OBSERVATION 13

M. D..., La Glacière, 24 avril.

Il reste 4 lapereaux d'une portée de six. Les deux autres sont morts en deux jours après avoir présenté de la diarrhée. Ces 4 lapereaux sont peu vigoureux, amaigris, manquent d'appétit et ont le poil piqué. Le propriétaire les abandonne, mais consent, sur notre demande, à faire deux groupes de deux afin de leur donner des doses différentes de médicament.

— Traitement : 1er groupe : 50 mg. pendant 4 jours.

2e groupe : 25 mg. pendant 4 jours.

— Examen coprologique :

Avant le traitement..... 95.000
Après le traitement : 1er groupe.... 28.000
2e groupe.... 58.000

— Cliniquement : 1er groupe : des excréments mous apparaissent le troisième jour. Les sujets sont en bonne santé à partir du cinquième jour.

2e groupe : un lapereau est mort le deuxième jour et l'autre a survécu.

Par la suite, nous avons traité un certain nombre de lapins dans les mêmes conditions (30 à 40 mg. par kg. et par jour, pendant cinq jours et par voie buccale). Pour éviter une liste d'observations, qui serait fastidieuse, nous récapitulerons dans le tableau suivant les résultats déjà rapportés et ceux non mentionnés.

Pour plus de précision, nous faisons une différence entre, d'une part, les lapins reconnus malades cliniquement et, d'autre part, les lapins ayant vécu au contact de malades ou de morts.

Lapins ayant présenté des signes cliniques nets	Doses en mg./kg. et et par jour pendant 3 à 5 jours	
	30 mg.	40 mg.
Nombre traité.	15	12
morts le 1er jour.	6	5
» le 2e jour.	3	2
» le 3e jour.	1	0
» dans les 8 jours.	0	0
Lapins frères ou ayant vécu en contact de malades ou de morts		
Traités.	77	65
morts le 1er jour.	8	9
» le 2e jour.	4	3
» le 3e jour.	2	2

CONCLUSIONS

Incontestablement la Nivaquine donne des résultats dans le traitement de la coccidiose du lapin à la dose de 30 à 40 mg. par kg. vif administrés par voie buccale pendant 3 à 5 jours. L'état général des malades s'améliore plus ou moins vite suivant la gravité des cas, la diarrhée disparaît progressivement et la mortalité est enrayée. La dose de 0 gr. 040 par kg. de poids vif pendant 5 jours nous paraît la plus sûre et comme devant être retenue.

Cependant, en ce qui concerne les sujets sévèrement touchés, la mortalité reste élevée le premier jour du traitement et même le second. L'intervention tardive sur les organismes déjà diminués en est très certainement la cause. Sur les malades moins atteints, les bons effets de la médication se traduisent par une mortalité réduite à 10 % environ le premier jour et à 5 % environ le second. Ces résultats sont intéressants et les médicaments antérieurs ne se sont pas montrés capables eux non plus de ressusciter les moribonds, mais, il faut bien le dire, ils ne nous apparaissent pas supérieurs à ceux obtenus avec la quinacrine et surtout avec la sumédine; au contraire, si l'on en juge d'après les chiffres donnés par BOYER dans sa thèse.

Ajoutons enfin que, de même que les anticoccidiens utilisés habituellement, la Nivaquine est incapable de débarrasser complètement l'organisme de ses coccidies.

TROISIEME GROUPE D'OBSERVATION :

Ici commence un autre groupe de quelques observations que nous avons entreprises en vue de déterminer la valeur comparée d'un traitement par administration des doses à des intervalles de quelques jours.

OBSERVATION 14

M^me^ B..., Vasteville, 8 avril.

9 lapereaux de deux mois « ne poussent pas bien », 3 sont morts en quatre jours, après avoir présenté de la diarrhée avec un ventre volumineux. Les autres sont maigres et ont le poil terne. L'examen coprologique est positif : 150.000 ookystes environ par gramme. La propriétaire veut ouvrir les cages pour

mettre les animaux en liberté et « advienne que pourra ». Elle y renonce sur nos instances.

— Traitement : 40 mg. tous les trois jours dans du son.

— Cliniquement : un seul est mort le deuxième jour, mais deux sont morts le quatrième jour.

— Résultats microscopiques : au quatrième jour : 180.000.

Pas de changement sensible.

OBSERVATION 15

M. L..., Tourlaville, 20 avril.

Il s'agit de 2 lapereaux de deux mois et demi dont les frères sont morts en présentant de la diarrhée. Ceux-là, restent en boule, ont le poil piqué et sont maigres. L'examen coprologique est positif.

— Traitement : 40 mg. tous les deux jours jusqu'à l'obtention d'un meilleur état général.

— Résultats : l'un meurt le deuxième jour, l'autre « traîne » quelques jours, puis le propriétaire s'en débarrasse.

OBSERVATION 16

Deux lapereaux restant d'une portée sont amenés à notre domicile. L'examen coprologique est positif.

— Traitement : l'un reçoit de force 30 mg. pendant 3 jours; l'autre, une dose unique de 50 mg., il meurt deux jours après, après avoir manqué d'appétit et et présenté de la diarrhée. Le premier, en meilleur état, a survécu.

Résultats : Compte tenu du mode d'administration, dans du son, qui ne permet pas d'être assuré de l'ingestion totale du médicament, il résulte de ces observations, qu'il y a intérêt à frapper de façon continue.

B) ESSAIS DE TRAITEMENT CURATIF PAR VOIE PARENTERALE

Les essais de traitement par la Nivaquine injectable ont été entrepris en dernier lieu pour la simple raison que nous tenions à connaître d'abord les effets du traitement « per os » seul. Ces essais furent plus délicats du fait que les injections de quelques dixièmes de centimètres cubes de solution de Nivaquine ne pouvaient être laissées au soin du propriétaire de lapins et qu'il était impossible d'envisager un déplacement quotidien pour les faire. Aussi ne pouvons-nous rapporter que trois cas. Ils portent sur trois sujets qui nous furent confiés.

Sachant :

1° qu'en médecine humaine, les doses de Nivaquine administrées « per os » et injectées par voie parentérale sont dans la proportion de deux à un.

2° que le 1/5 de la dose toxique (100 mg.) pour le lapin pendant 10 jours provoque une légère atteinte du rein, nous avons adopté, d'emblée, une dose de 20 à 30 mg. de Nivaquine injectable, en solution à 10 %, par kilo de poids vif et par jour.

L'injection est pratiquée dans le muscle, à la face interne de la cuisse.

OBSERVATION 17

Un lapereau, provenant de l'élevage de M. A..., à Tourlaville, qui signale quelques cas de mortalité, est âgé de deux mois, pèse 1.150 kg., présente un poil terne et s'amaigrit. L'examen coprologique est positif : 38.000.

— Traitement : injection quotidienne, pendant trois jours, de 1/4 de cm3 de solution, soit environ 20 mg. par kilo.

— Résultats cliniques : pas de changement notable. Le troisième jour, les crottes rejetées sont plus molles et prennent une teinte chocolat.

— Examen microscopique : 21.000

OBSERVATION 18

Un lapin, provenant de chez M. L..., à Acqueville, âgé de 5 semaines, est visiblement malade, amaigri, il reste en boule dans un coin et présente de la diarrhée.. Examen coprologique : 60.000.

— Traitement : à peine 1/4 de cm3 de la solution, soit environ 20 mg./kg.

— Résultat : trouvé mort le lendemain matin, l'autopsie montre d'importantes lésions de coccidiose hépatique.

OBSERVATION 19

M. L..., à La Glacerie, 24 avril.

Un lapereau de 2 mois, provenant d'une portée où l'on signale des cas mortels, est maigre avec un poil terne. Il reste cependant actif. Examen coprologique : 45.000.

— Traitement : 1 cm3 de solution en 3 jours, soit environ, 30 mg. par kg. et par jour.

— Résultats cliniques : aucune aggravation des symptômes. Les crottes se ramollissent et deviennent marron.

Résultats microscopiques : 16.000.

Mais, s'il était impossible d'injecter dans de nombreux cas des doses répétées successives, il était, par contre, facile d'injecter une dose unique. C'est ce qui a été fait, mais à doses plus fortes.

OBSERVATION 20

M. D..., La Glacerie, 24 avril.

Il s'agit de la portée d'origine du lapereau de l'observation précédente. Deux sur six, sont morts après avoir présenté de la diarrhée, de l'amaigrissement et un gros ventre. Examen coprologique pour les survivants : 40.000.

— Traitement : 2 cm3 pour trois lapereaux, soit environ 60 mg. par kg.

— Résultats : le lendemain, un mort. Le surlendemain, le propriétaire entreprend le traitement per os, qui lui avait donné des résultats dans les cas précédents.

OBSERVATION 21

M. L..., Cherbourg, 22 avril.

Deux lapereaux de 5 semaines restent d'une portée de cinq décimée par la maladie du « gros ventre » en une semaine. Les deux sujets ont la diarrhée. Examen coprologique : 55.000.

— Traitement : 1 cm3 pour les deux sujets, soit 50 mg. par kg.

Résultats : sont morts trois jours plus tard.

Résultats : Il résulte de ce petit nombre d'observations, que la Nivaquine injectable ne semble pas être capable de guérir rapidement et encore moins de stériliser complètement un lapin atteint de coccidiose.

C) ESSAIS DE TRAITEMENT PAR VOIES PARENTERALE ET BUCCALE ASSOCIEES

D'après les renseignements connus sur le taux de concentration de la Nivaquine dans le sang et dans l'urine, l'élimination de la Nivaquine est lente. Avec une dose élevée, d'emblée, le premier jour du traitement, il suffira d'une dose faible les jours suivants

pour maintenir un taux important de concentration du médicament dans le plasma.

Quelques essais ont été faits dans ce sens en instituant un traitement « per os » de plusieurs jours (le même d'ailleurs que nous avons réalisé pour la plupart des observations concluantes), mais renforcé le premier jour par une injection de Nivaquine.

OBSERVATION 22

M. D..., à Tollevast, 30 avril 1950.

Quatre lapereaux de deux mois environ sont maigres, leur appétit est diminué, le poil piqué. Deux lapereaux semblables sont morts les jours précédents après avoir présenté de la diarrhée et un gros ventre.

— Traitement : 1 injection de 1/3 de cm3 par lapereau, soit 30 mg. par kg. environ, complété par 40 mg. par kg. et par jour pendant 3 jours « per os ».

— Examen coprologique :

Avant le traitement..... 42.000
Après le traitement..... 11.000

— Cliniquement : pas de nouvelle mortalité. Les lapereaux paraissent plus éveillés et mangent de meilleur appétit.

OBSERVATION 23

Mme A..., La Glacerie, 5 mai.

Trois lapereaux de sept semaines en mauvais état général restent d'une portée, auparavant vigoureux et bien portants.

— Traitement : 1° une injection d'un peu moins de 1/2 cm3 de solution par lapin (environ 20 mg. par kg.); 2° 40 mg. « per os » pendant trois jours.

— Examen coprologique :

Avant le traitement..... 60.000
Après le traitement..... 15.000 (6e jour)

— Cliniquement : pas de mortalité. L'état général s'est amélioré.

Résultats : Cette dernière méthode semble capable de donner des résultats meilleurs et sans doute plus rapides que les précédentes. Cependant, nous avons vu par ailleurs que l'introduction de la Nivaquine par voie parentérale ne paraissait présenter aucun avantage et même, au contraire, être moins efficace.

Il nous apparaît donc difficile d'expliquer rationnellement ces faits contradictoires, si ce n'est par l'insuffisance du nombre de nos observations. L'intérêt de celles-ci sera cependant d'inciter à les répéter afin que le jeu des séries « heureuses ou malheureuses », ne puisse pas être invoqué pour ou contre une explication possible.

L'avantage d'un tel traitement résiderait dans le fait que l'injection permet de commencer à traiter quand même sans difficulté, des sujets qui n'ont plus d'appétit et d'agir plus énergiquement et plus vite dans les cas graves. A ce sujet, nous espérons qu'une solution moins concentrée de Nivaquine permettra de faire des injections d'une manière beaucoup plus commode et surtout plus exacte. En effet, l'injection de quelques dixièmes de centimètres cubes de solution à 10 % est délicate et ne permet pas une grande précision.

III. — ACTION CLINIQUE

A) **Action sur la température :**

Au cours des observations 17 et 19, les températures rectales des sujets traités ont été relevées avant l'injection, puis une demie heure, une heure, deux et trois heures après cette injection.

La température interne est toujours restée voisine de 39° et a varié au plus de quelques dixièmes.

B) **Tolérance de la Nivaquine :**

La tolérance semble remarquable. Il n'est pas nécessaire de prendre des précautions particulières au cours de son administration. On peut faire prendre sans inconvénients des doses supérieures aux doses thérapeutiques habituelles contrairement à la quinacrine.

Les injections intra-musculaires faites au niveau de la cuisse se résorbent parfaitement et il n'en subsiste aucune trace locale malgré leur répétition exactement au même endroit.

Toutefois nous signalons :

1° Dans quelques cas où le médicament est mélangé à un peu de nourriture, les lapereaux mangent moins bien leur ration. Peut-être faut-il rapporter cette particularité au goût amer de la Nivaquine. En tous cas, le remède est facile : donner le médicament en deux fois dans la journée.

2° Dans quelques cas également, à la suite du traitement par voie buccale ou parentérale, les fécès se sont modifiés à partir du deuxième ou troisième jour; les crottes, dures et bien formées auparavant, sont devenues plus molles, lisses, ont pris une coloration marron chocolat. Cette remarque nous a même permis quelquefois de contrôler que le médicament avait bien été administré.

QUATRIEME PARTIE

CONCLUSION

Douée d'un pouvoir schizonticide énergique, comme nous l'ont montré les numérations faites après les expériences « in vivo », la Nivaquine possède, en outre, la propriété de réaliser rapidement une concentration sanguine élevée, proportionnelle, certes, à la dose administrée, mais cette concentration reste élevée du fait de la lenteur de l'élimination du médicament par voie rénale. A ces propriétés, s'ajoute une posologie assez souple en effet avec des doses thérapeutiques suffisamment éloignées des doses toxiques. Il faudrait dépasser de beaucoup les premières pour faire courir un danger quelconque à l'animal traité.

D'autre part, entre nos mains, la Nivaquine s'est montrée efficace contre la coccidiose du lapin à la dose de 0,030 gr. à 0,040 gr. par kilo de poids vif et par jour, pendant 5 jours, administrée par voie

buccale. La posologie la plus sûre que nous proposons est celle de 40 mg.

Dans les cas graves et sur des sujets ne mangeant plus, l'adjonction, le premier jour, au traitement par voie buccale, d'une dose de 0 gr. 020 par kilo de poids vif de la solution injectable administrée dans le muscle, paraît avantageuse.

Produit de synthèse, de production facile et non limitée, la Nivaquine est bien tolérée et peut être administrée sans précautions particulières. Elle ne provoque aucun trouble et ne colore pas les tissus en jaune comme la quinacrine. Son administration, enfin, est facile, et le prix du traitement relativement peu élevé.

Incapable cependant, comme d'ailleurs tous les anticoccidiens connus, de stériliser du point de vue parasitaire les malades et les porteurs de germes, nous croyons, en outre, que la Nivaquine n'est pas plus active que la quinacrine et qu'elle l'est moins que la sumédine (sulfaméthylpyrimidine) dont le prix, par contre, est plus élevé. En effet, le traitement complet par la sumédine, comprenant 5 doses de 0,30 gr., soit 1 gr. 50 au total, revient à 17,25 francs, par lapin; et, de plus, si, pour des raisons de commodité d'emploi, on administre un comprimé par jour, soit 0,50 gr., le traitement revient alors à 27 francs par lapin, tandis que l'administration de Nivaquine à la dose de 0,04 gr. par jour pendant 4 jours, soit 0,16 gr., ne revient qu'à 6,75 francs par animal traité.

Malgré cela, elle nous paraît devoir être retenue dans le traitement de la coccidiose du lapin en raison d'une efficacité réelle, et de la valeur que lui confèrent une innocuité absolue, la non coloration des tissus et son prix abordable.

Vu : Le Professeur de l'École Vétérinaire
Rapporteur
BRIZARD

Vu : le Directeur de l'École Vétérinaire
P. PONS

Vu Le Président de la thèse,
SENDRAIL

Vu :
Le Doyen,

LEFEBVRE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 31 Mai 1950

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN

BIBLIOGRAPHIE

BOYER. — (Thèse, Toulouse 1948).

BRIZARD. — Cours magistral de Parasitologie, (Toulouse 1948).

BRUMPT. — Précis de parasitologie. (Masson 1936).

— Quinacrine ou Atébrine dans le traitement des coccidioses des animaux domestiques. (Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France, T. 119-1943).

THOMAS, W.-H. CAMERON. — The internal parasites of domestic animal, BLACH 1934

CAMOU. — Les coccidioses du lapin, leur traitement par le Carvacrol. (Thèse, Toulouse 1945).

CAMOU et CAUJOLLE. — Le Carvacrol dans le traitement des coccidioses du lapin. (Rev. Méd. Vét., octobre 1946, p. 481).

CURASSON. — Traité de Protozoologie vétérinaire et comparée, tome III, Masson 1943

GUILHON et LAGNEAU. — Essai de traitement de la coccidiose du lapin par la Phénothiazine. (Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France, t. XV, p. 322).

LANGERON. — Précis de microscopie, Masson 1942

MAROTEL. — Parasitologie vétérinaire, 1949

MARTIN. — Les coccidioses des animaux domestiques. (Revue vétérinaire, avril, mai, juin, juillet 1909).

MASSET. — Les coccidioses du lapin. — Essai de traitement par un dérivé de l'Acridine (Quinacrine, 866 R. P.). (Thèse, Alfort 1942).

MORENAS. — Entérites et colites parasitaires. (Masson 1939).

NEUMANN. — Traité des maladies parasitaires non microbiennes des animaux domestiques, Asselin et Mouzeau 1892

NEVEU-LEMAIRE. — Traité de Protozoologie médicale et vétérinaire, Vigot 1943

— Traité de Parasitologie, Vigot 1942

PANISSET et VERGE. — La coccidiose du lapin. (Revue générale de médecine vétérinaire, 1923, p. 175).

PASQUEREAU. — Traitement des coccidioses par la Phénothiazine. (Thèse, Alfort 1925).

PERARD. — Coccidies et coccidioses du lapin. (Thèse, Alfort 1925).

— Recherches sur les coccidies et les coccidioses du lapin.

PERRIN. — La coccidiose du lapin et du cobaye et son traitement par le Lactosérum et les dérivés du lait. (Thèse, Alfort 1932).

RAGUET (Madeleine). — La Nivaquine dans le traitement du Paludisme, 1948.

RAILLET. — Les coccidioses du lapin. (Revue de Médecine vétérinaire 1938, p. 452).

SCHNEIDER, DECOURT et MECHALI. — Nouveaux médicaments du paludisme, étude comparée de leur activité. (IV^me Congrès des maladies tropicales et du paludisme, Washington, mai 1948).

SCHNEIDER, LARABI et BALTI. — Prophylaxie collective du paludisme par la Nivaquine. (Société de pathologie exotique, tome 41, n° 3 et 4, mars-avril 1948, pp. 188-194).

SCHNEIDER et MECHALI. — Traitement curatif du paludisme. — Etude comparée de l'activité de 4 nouveaux dérivés synthétiques. (Société de pa-

thologie exotique, tome 41, n° 3 et 4, mars-avril 1948, pp. 274-282).

SCHNEIDER et URZAN. — Sur l'utilisation d'un nouveau médicament synthétique dans le traitement de la lambliase. (Société de pathologie exotique, tome 40, n° 5 et 6, mai-juin 1947, pp. 155-156).

SERRIS. — La coccidiose du lapin. — Le traitement par la Quinacrine. (Thèse, Toulouse 1941).

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS. 11
INTRODUCTION. 13
Première partie :
LES COCCIDIOSES DU LAPIN. 16
Etiologie :
A) Les parasites. 17
B) Infestation. — Entretien. 25
Pathogénie. 26
Symptomatologie. 27
Anatomie pathologique. 30
Diagnostic. — Pronostic. 31
Traitement. 32
Deuxième partie :
LA NIVAQUINE. 33
Généralités. 34
Pharmacologie. 35
Troisième partie :
LA NIVAQUINE DANS LE TRAITEMENT DES COCCIDIOSES DU LAPIN. 40
Action « in vitro » 41
Action « in vivo » 43
Traitement curatif par voie buccale. 48
Traitement curatif par voie parentérale 59
Traitement curatif par voies associées. 61
Action clinique de la Nivaquine. 63
CONCLUSIONS. 65
Bibliographie. 66